

· 耐药防控策略 ·

陆家海 中山大学公共卫生学院教授，流行病学和微生物学专业博士生导师，热带病防治研究教育部重点实验室和广东省重大传染病预防和控制技术研究中心 PI，中山大学公共卫生学院 One Health 研究中心主任、美国纽约州立大学客座教授。主要从事传染病流行病学、疫苗学以及人兽共患病防治方面研究，共发表学术论文 200 余篇，SCI 收录论文 40 余篇。



林震宇 美国新泽西罗格斯大学博士，中山大学公共卫生学院副研究员，主要从事天然植物保健抗炎抗氧化功能因子药物递送系统研究。通过超低温扫描电镜观测首次发现醋酸纤维素电纺丝药物释放过程机理。通过 Franz 透皮扩散池、细胞实验等，对功能因子的皮肤、器官吸收状况及功效进行研究。发明 GRAS 食品级自乳化纳米递送系统 ELPC (Electrospun Lipid/Polymer Complex)。现正探讨天然功能因子在对抗流行传染病相关方面的应用潜力。



抗生素耐药防控的 One Health 策略

王宣焯，林震宇，陆家海

中山大学 公共卫生学院 One Health 研究中心，广东 广州 510080

王宣焯，林震宇，陆家海. 抗生素耐药防控的 One Health 策略. 生物工程学报, 2018, 34(8): 1361-1367.

Wang XZ, Lin ZY, Lu JH. One Health strategy to prevent and control antibiotic resistance. Chin J Biotech, 2018, 34(8): 1361-1367.

摘要: 抗生素耐药作为威胁公共卫生的巨大挑战已经制约了世界经济发展。我国抗生素使用量大，是世界上抗生素滥用最严重的国家之一。文中对人群、食用动物、环境中抗生素耐药产生的原因以及抗生素耐药现状进行综述，针对我国目前抗生素使用与耐药情况，从 One Health 理念提出了促进抗生素的科学使用、积极探索新型抗生素研发、建立抗生素立体监测网络系统、推广抗生素耐药教育、预防感染等措施，呼吁建立跨学科、跨部门、跨地域的交流与合作，推进我国抗生素耐药防控工作进一步开展，加强环境保护，维护人类与动物的共同健康。

关键词: 抗生素滥用，抗生素耐药，One Health，防控对策

Received: June 18, 2018; **Accepted:** July 23, 2018

Supported by: National Key Research and Development Program of China (No. 2018YFD0500500), National Natural Science Foundation of China (No.81473034), Guangzhou Science and Technology Plan Health Care Collaborative Innovation Major Project (No. 201510192052186).

Corresponding authors: Jiahai Lu. Tel: +86-20-87332438; E-mail: lujianghai@mail.sysu.edu.cn

Zhenyu Lin. E-mail: linzhy55@mail.sysu.edu.cn

国家重点研发计划 (No. 2018YFD0500500)，国家自然科学基金 (No. 81473034)，广州市科技计划健康医疗协同创新重大专项 (No. 201510192052186) 资助。

网络出版时间：2018-07-26

网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20180725.1555.001.html

One Health strategy to prevent and control antibiotic resistance

Xuanzhuo Wang, Zhenyu Lin, and Jiahai Lu

One Health Research Center, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Abstract: Antibiotic resistance affects the development of the world economy and threatens public health. China is one of the countries with the most severe abuse of antibiotics. Here, we describe the causes of antibiotic resistance in the environment, human and animals as well as the status of antibiotic resistance. Based on the concept of One Health, we propose the promotion of the scientific use of antibiotics, the development of new types of antibiotics, establishment of the antibiotics stereoscopic monitoring network system, the promotion of knowledge education of antibiotic resistance, prevention of infection and other measures. We call for the establishment of interdisciplinary, cross-sectoral, trans-regional communication and cooperation to promote the development of antibiotic resistance prevention and control in China to protect environment and the health of humans and animals.

Keywords: antibiotic abuse, antibiotic resistance, One Health, prevention and control measures

自 20 世纪 20 年代 Fleming 发现青霉素以来，抗生素以其便利性、有效性、经济性等特点广泛用于抗感染治疗并挽救了无数患者的生命。20 世纪中叶，以链霉素的发现为标志，抗生素的研究工作取得巨大进展，新型抗生素不断被发现，大幅减少了细菌感染，维护了人类健康。据统计，抗生素的使用将人类平均寿命延长了 10 年左右，因此抗生素也被称为“奇迹之药 (Miracle drug)”^[1]。此外，在畜牧业生产中抗生素被大量用于动物疾病治疗和促进快速生长^[2]。抗生素无论在人类医学还是兽医学领域都得到了广泛应用。然而，近年来抗生素的不合理使用与滥用导致了耐药菌快速增长^[3]，呈现全球化与持续增加态势，抗生素耐药已成为感染性疾病治疗工作的巨大威胁。2016 年 G7 峰会领导人宣言将抗生素耐药与突发公共卫生事件共同称为影响全球经济发展的两大“健康挑战”^[4]。在当今全球化趋势下，不同国家和地区的人类、动物与环境之间的联系日益紧密，人类把大量抗生素用于动物疾病防控与生长促进，造成了动物体内抗生素残留；动物体内尤其是食用动物体内残留的抗生素会通过食物链、食物生产销售网传递给人类。因此人类、动物、环境三要素在抗生素耐药传播过程中都起着重要作用，如忽视其中任一方面的抗生素管控，将难以有效遏制耐药菌持续增加的现状，造成病死率

升高以及医疗负担大幅增加的困境。然而以往国内抗生素耐药研究多局限于人或动物单一领域的防控问题，较少综合考虑人类、动物、环境等多方面的防控策略。One Health 理念倡导跨学科、跨部门、跨地域的协作和交流，从人类-动物-环境多维度应对公共卫生问题并促进人与动物共同健康。本文基于 One Health 理念，就人类、动物与环境领域的抗生素耐药现状进行综述，为今后抗生素耐药防控工作提供依据。

1 人群中的抗生素耐药现状

我国的抗生素生产量与消费量庞大，同时，我国也是世界上滥用抗生素最严重的国家之一。据估计，2013 年我国抗生素生产量达 24.8 万 t^[5]。我国抗生素人均消费量是美国的 10 倍^[6]。临床治疗过程中对抗生素的不合理使用会造成病原菌耐药性水平增加，造成抗感染的成本上升且治愈困难，我国每年因滥用抗生素而死亡的人数可达 8 万人^[7]。抗生素滥用会造成患者的经济负担加重，浪费医疗资源，更为严重的是导致具有多重耐药性的“超级细菌”。多重耐药性细菌的出现意味着人类未来可能会回到感染性疾病无药可治的“前抗生素时代 (Preantibiotic)”，这将会导致对患者和全人群的抗感染工作负担加重，威胁人类健康。

2 食用动物中的抗生素耐药现状

畜牧业与水产养殖业领域中的抗生素使用量巨大。2013 年全球用于食用动物的抗生素总量估计达 131 109 t, 预计到 2030 年可达 200–235 t^[8], 增幅达 52.7%。目前, 我国是兽用抗生素消费量最大的国家, 调查显示我国所消费的抗生素中有一半以上 (约 8.4 万 t) 用于动物生产^[5], 如不加以控制, 到 2030 年我国畜牧业抗生素消费量将占世界抗生素生产总量的 1/3^[8]。但这些抗生素并非仅用于动物治疗, 其中大部分被用于动物的疾病预防与促进快速生长。周明丽等^[9]指出我国约 70% 的兽用抗生素被用于动物饲料添加剂。长此以往将会导致动物体内耐药菌增加并对人类健康造成威胁。例如, 一项研究发现^[10], 肉鸡生产过程中使用氟喹诺酮类药物会导致人群中耐环丙沙星弯曲杆菌增加, 说明畜牧业中的抗生素使用与人群中耐药菌增加有关, 这将给人类临床抗感染治疗带来困难。为此, 欧盟自 2006 年起全面禁止在饲料中使用抗生素作为食用动物促生长添加剂^[11]。但值得注意的是 Bad 等^[12]通过建立模型发现, 仅通过减少食用动物中的抗生素使用量并不能有效降低人群中的抗生素耐药, 而降低抗生素耐药由动物向人类的传递速度能够更加有效地降低人群耐药水平, 如果不能有效控制耐药菌由动物向人类的传递过程, 那么全球抗生素耐药问题将无从解决。动物养殖业抗生素滥用是影响人类健康的关键问题, 中国作为兽用抗生素消费大国, 在应对抗菌药物耐药方面应积极发挥领导作用。

3 环境中的抗生素污染

水体中的抗生素污染是环境抗生素污染的主要形式。除了新疆、西藏等西部地区外, 全国各个水域均有不同程度的抗生素污染^[13]。环境中的抗生素主要源于环境固有抗生素与人为抗生素污染。前者指环境中天然存在的抗生素: 自然环境条件下部分真菌等微生物为了生存竞争可以产生

抗生素使其他微生物的生存受抑制; 后者指人为因素造成的抗生素残留, 是环境中抗生素污染的重要来源。畜牧养殖业中抗生素被广泛使用, 然而大多数抗生素并不能被机体完全吸收, 部分会以排泄物形式进入环境并通过食物链和水体在动物与人群之间转移, 对环境与人类健康造成潜在危害。此外, 来自医院与药厂的污水进入水体也可能导致环境中的抗生素污染。传统污水处理技术不能对水中的抗生素进行有效去除, 当水体受到严重污染时, 抗生素有机会通过氯化消毒后的供水系统向人群转移, 但近年来超声降解等新型污水处理方法的出现使高效处理抗生素污水成为可能^[14]。此外, 土壤因受人类活动影响, 也是抗生素重要的存在环境之一。我国土壤抗生素污染状况严重, 喻娇等^[15]在珠三角地区蔬菜土壤中检测出四环素、磺胺类和喹诺酮类等多种抗生素, 其中喹诺酮类检出浓度达 1 537.4 μg/kg。由于土壤中的抗生素会被植物吸收, 进而可通过食物链对人体健康造成影响^[16], 因此应重视土壤中抗生素残留的研究。

环境中微生物的抗生素耐药主要源于自然选择与微生物的长期进化。一方面产生抗生素的微生物为了防止自身生存受影响, 其基因组中通常含有编码抗生素耐药物质的基因; 另一方面少数微生物在抗生素的选择压力下发生突变, 改变自身代谢途径并获得耐药性, 这类微生物在抗生素的选择压力下更可能存活, 并通过基因的横向转移将耐药基因在不同种属之间进行传递, 从而产生更多耐药型和多重耐药型微生物, 这种获得性耐药可能是微生物产生耐药性的主要原因^[17-18]。自然条件下环境中的抗生素含量维持在较低水平, 其对微生物的选择压力处于相对平衡之中, 但是当人为因素造成环境中抗生素含量大幅增加, 这种无意识的人工选择将导致敏感性细菌大量减少, 同时具有抗生素耐药的细菌更易于存活, 对人与动物健康产生潜在威胁。

人群、动物、环境中抗生素耐药的的关系见图 1。

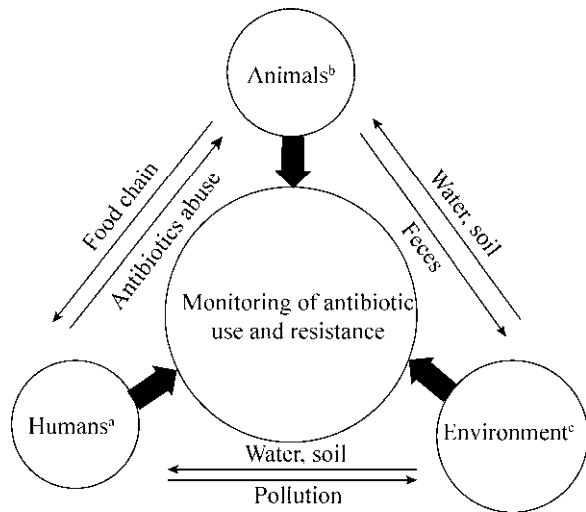


图1 人群、动物、环境中抗生素耐药的关系

Fig. 1 Antibiotic resistance in humans, animals and environment. a: antibiotic resistant bacteria in humans are mainly developed from the abuse of antibiotics; b: the overuse of antibiotics in animal husbandry results in the accumulation of remain drug-resistant bacteria in animals which can be transmitted to humans ultimately *via* the food chain; c: antibiotic resistant bacteria in the environment are mostly derived from natural resistance, human pollution and animal excretion.

4 抗生素耐药的 One Health 防控策略

全球范围内抗生素耐药的不增加是多因素造成的结果,因此相较于单一的防控策略,人类、动物、环境等多部门合作的“多管齐下”措施才能有效控制抗生素耐药的持续增加^[19]。One Health 策略提倡多部门的协商与合作,英国政府部门早前已经开展了基于 One Health 理念的抗生素耐药防控战略,得到了多部门的高度重视与参与^[20]。如今,人、动物与环境的联系日益紧密,且在当今全球化的趋势下,仅靠一个国家或部门几乎不可能解决抗生素耐药问题,所以需要全球各部门从 One Health 角度出发,这样有利于从根本上抓住抗生素耐药的关键问题,对抗生素耐药的防控工作具有重要意义^[21]。各国的合作不能流于表面或仅在口头上互相支持,应在防控早期阶段就切实加强协商与合作,设立监管部门,这样才能保

证抗生素耐药防控措施的有效落实。

4.1 促进抗生素的科学使用

抗生素滥用是造成抗生素耐药的主要原因。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的资料显示 60% 的病毒性上呼吸道感染患者接受了不必要的抗生素治疗^[22]。此外,抗生素的更新速度有限。从 1983 年至 2007 年,新型抗生素的种类从每 5 年约 20 种下降到每 5 年仅 5 种^[23]。为有效利用已有抗生素,防止未来出现“无药可救”的局面,必须加强对现有抗生素的管理,谨慎使用抗生素进行治疗,保护目前可用的抗生素。

结合当前抗生素使用情况与 2018 年 5 月国家卫生健康委员会印发的《关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知》^[24],建议医务工作者与相关部门应做到:1) 明确诊断,根据适应症选择合适的药物,谨慎使用抗生素;2) 制定抗生素使用标准,对治疗过程中的抗生素种类、用量、疗程、给药途径等加强约束和规范,加强抗菌药物临床重点环节管理与重点抗菌药物专档管理;3) 加快建设多学科抗菌药物管理和抗感染诊疗团队;4) 加强重点人群(如儿童、老人、孕产妇等)的抗生素应用管理;5) 卫生部门应定期开展针对从业者的抗生素使用培训与继续教育,增强从业人员预防抗生素耐药的意识,并开展抗生素临床应用阶段性评估工作。

在动物养殖领域相关人员应做到:1) 农牧民与食品行业应遵守抗生素类饲料添加规定,禁止以促进动物生长或预防疾病为目的的抗生素使用;2) 推荐使用非抗生素制品如酶制剂、中草药、益生菌、抗菌肽等保障动物健康;3) 制定全球化食用动物抗生素使用准则,如 van Boeckel 等针对食用动物身上滥用抗生素问题提出了 3 种全球化干预措施^[8]:(a) 实施抗生素全球化管理,建议每千克动物产品抗生素使用限量为 50 mg,这样可以减少 64% 的抗生素消费量;(b) 限制肉类摄入量,世界范围内推广 40 g/d 的肉类摄入量将减少

66%的抗生素使用量；(c) 征收抗生素使用税，征收兽用抗生素价格 50%的使用税可以减少 31%的抗生素使用量。如果在全球范围实施这些干预措施可以减少全球 80%兽用抗生素使用量，从而有效解决食用动物抗生素滥用问题。

在全社会实现持续性、科学化抗生素使用的目标离不开人、动物、环境等各部门间的合作。因此国家与各级监管部门应完善抗生素使用相关政策与法规，促进多部门之间的交流协作。实际上近年来相关部门已经发布并实施了许多抗生素使用指南与管理办法，如国家卫计委 2015 年修订的《抗菌药物临床应用指导原则》^[25]，农业部推进实施的《全国遏制动物源细菌耐药行动计划（2017–2020 年）》^[26]。但是目前我国尚无强制性的法律法规对抗生素使用问题作出限制，在其实施过程中可能会出现执行不严、落实不到位等问题。未来相关部门应重视具有较强法律效力的抗生素管理条例的制定，完善抗生素分级制度，细化抗生素管理办法。

4.2 建立抗生素立体监测网络系统

抗生素立体监测网络旨在构建农业、卫生、环境等多部门、宽领域、大范围、多层次的立体监测网络，主要对动物源性食品中抗生素残留、医院抗生素使用、土壤与水体环境抗生素污染等情况进行综合监测与报告。早在 1996 年美国就已建立了国家抗生素耐药监控体系，对抗生素耐药的控制、信息数据获取起到了积极推动作用。我国目前缺少完善的抗生素耐药监测系统，难以获取最新的抗生素耐药信息，这不利于对可能出现的耐药性问题作出及时预警与反馈。因此政府相关部门应推动多部门合作，设立抗生素耐药问题专项负责机构，完善抗生素追溯网络系统尤其是兽药监控网络，实时掌握抗生素药物使用情况，定期公布监测信息；研发使用新型高效的快速检测技术，加强动物产品与供水系统的抗生素含量监测，保证饮用水安全。

4.3 探索研发新型抗生素

近年来，几乎所有病原菌都对现有药物具有一定的耐药性，而能够进入临床使用的新型抗生素数量持续减少，所以人类有必要研发新型抗生素来应对未来可能出现的无药可用的情况。由于多数抗生素研发周期长和利润不高问题，各国医药公司对新型抗生素的研发缺少兴趣，因此新型抗生素的研发与上市依赖于良好的政策支持与拉动。为了激励制药公司对新型抗生素的研发，2012 年以来美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 采取了一系列鼓励措施：推出“鼓励抗生素开发” (Generating Antibiotic Incentives NOW, GAIN) 法案，旨在为符合标准的抗菌类药物建立激励机制，其内容包括给予公司更长久的专利独占权、优先审批、临床研究快速通道等措施；设立抗生素研发基金；放宽临床试验要求等措施。截止 2015 年初，共有 5 种新型抗生素上市^[27]，GAIN 法案对医药公司的抗生素研发工作起到了一定激励作用。

研发非抗生素类抗感染药物也是解决抗生素药物种类有限问题的有效手段。例如，近期 Li 等^[28]通过超分子交联手段提出了一种新型抗生素设计理念——“前驱体”和“激活剂”：前驱体本身并没有抗菌活性，需要与激活剂结合才可产生活性，因此只需通过控制手段使前驱体与激活剂分开储存与使用，就能有效防治环境中的抗生素污染。此外 Saúde 等^[29]提出将抗生素与纳米技术相结合能有效改善抗生素靶向性，减少抗生素耐药的产生，这为抗生素研发提供了新思路。

4.4 普及抗生素耐药教育

普通民众对抗生素耐药认知水平有限，抗生素耐药防控工作容易受到制约，难以推广。一份针对某乡镇村民的调查显示居民抗生素知晓率仅为 29.5%^[30]，一定程度上反映了居民对抗生素耐药的认知水平不容乐观，提示我们应提高居民尤其是重点人群对抗生素耐药的认知程度：

1) 对临床医生、食用动物养殖者进行抗生素耐药专业知识培训, 发放抗生素使用手册, 建立定期考核制度; 2) 高校应针对医学生、兽医相关专业学生设置抗生素使用专项课程, 提高其专业素质, 增强抗生素耐药认识; 3) 在医院与社区开展基层宣传活动, 对患者及社区居民进行抗生素耐药知识普及与教育, 以增强抗生素科学使用理念和意识, 提高全社会对抗生素耐药的认识。提高全人群抗生素认知水平对推广科学使用抗生素有重要意义, 有利于改变抗生素滥用的现状。

4.5 预防感染

抗生素主要用于感染性疾病的治疗, 因此从源头预防人与动物发生感染是防控抗生素耐药问题的根本解决手段。为此, 一方面应加强医院与社区环境消毒, 隔离感染患者, 注意个人卫生; 另一方面要对食用动物养殖场所、进出人员和车辆进行消毒与管理, 及时处理病畜死畜, 推广使用动物疫苗。

5 小结与展望

抗生素耐药作为世界性难题, 不仅加重了医疗负担, 还对人类与动物的健康产生了潜在威胁。抗生素滥用是抗生素耐药产生的主要原因, 有效限制抗生素使用、降低抗生素在人类与动物之间的传递速度是解决抗生素耐药问题的关键。由于人与动物体内的耐药菌可以通过食物链与水体互相传播, 忽视其任何一方的防控工作都无法从根本上解决抗生素耐药问题。因此本文基于 One Health 理念提出人-动物-环境综合治理策略——促进抗生素科学使用、积极探索新型抗生素研发、建立抗生素立体监测网络系统、推广抗生素耐药知识教育、预防感染等措施, 希望通过全社会、多部门、各行业的协同谋划、共同应对, 有效控制抗生素耐药, 维持抗生素的长久有效性, 保护人与动物共同健康。

REFERENCES

- [1] Collignon P. The importance of a One Health approach to preventing the development and spread of antibiotic resistance. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 366: 19–36.
- [2] Done HY, Venkatesan AK, Halden RU. Does the recent growth of aquaculture create antibiotic resistance threats different from those associated with land animal production in agriculture? *AAPS J*, 2015, 17(3): 513–524.
- [3] Sabtu N, Enoch DA, Brown NM. Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? *Br Med Bull*, 2015, 116(1):105-113.
- [4] Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J, et al. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 2016, 110(7): 377–380.
- [5] Zhang QQ, Ying GG, Pan CG, et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance. *Environ Sci Technol*, 2015, 49(11): 6772–6782.
- [6] Wei WR. Problems and countermeasures of the abuse of antibiotics in China. *Chem Enterpr Managem*, 2018(3): 92, 94 (in Chinese).
魏维芮. 浅谈我国抗生素的滥用问题及对策. *化工管理*, 2018(3): 92, 94.
- [7] Wan L. Current situation, harm and countermeasures of antibiotic abuse in China. *Technol Econom Guide*, 2016(6): 133 (in Chinese).
万蕾. 我国抗生素滥用现状、危害及解决对策. *科技经济导刊*, 2016(6): 133.
- [8] van Boeckel TP, Glennon EE, Chen D, et al. Reducing antimicrobial use in food animals. *Science*, 2017, 357(6358): 1350–1352.
- [9] Zhou ML. Current situation and countermeasures of abusing antibiotics in animal husbandry. *Livest Poul Ind*, 2013(8): 20–22 (in Chinese).
周明丽. 畜牧业中滥用抗生素的现状及其应对措施. *畜禽业*, 2013(8): 20–22.
- [10] Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, et al. Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997–2001. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(6): 1102–1109.
- [11] Maron DF, Smith TJ, Nachman KE. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Global Health*, 2013, 9: 48.
- [12] van Bunnik Bad, Woolhouse MEJ. Modelling the impact of curtailing antibiotic usage in food animals on

- antibiotic resistance in humans. *Roy Soc Open Sci*, 2017, 4(4): 161067.
- [13] Zhang QQ. Emission estimation, multimedia fate modeling and risk assessment of typical emerging pollutants at river basin scale in China[D]. Guangzhou: Graduate University of Chinese Academy of Sciences (Guangzhou Institute of Geochemistry), 2015 (in Chinese). 张芊芊. 中国流域典型新型有机污染物排放量估算、多介质归趋模拟及生态风险评估[D]. 广州: 中国科学院研究生院(广州地球化学研究所), 2015.
- [14] Cheng XW, Liang YX, Yu XF, et al. The contamination and treatment technologies for antibiotics in water: a review. *Environ Sci Technol*, 2017, 40(S1): 125–132 (in Chinese). 程宪伟, 梁银秀, 于翔霏, 等. 水体中抗生素污染及其处理技术研究进展. *环境科学与技术*, 2017, 40(S1): 125–132.
- [15] Yu J, Feng NX, Yu LY, et al. Advances in typical antibiotics residues and their mutual effects with microorganisms in soil environment. *J Microbiol*, 2017, 37(6): 105–113 (in Chinese). 喻娇, 冯乃宪, 喻乐意, 等. 土壤环境中典型抗生素残留及其与微生物互作效应研究进展. *微生物学杂志*, 2017, 37(6): 105–113.
- [16] Zhao FK, Yang L, Qiao M, et al. Environmental behavior and distribution of antibiotics in soils: a review. *Soils*, 2017, 49(3): 428–436 (in Chinese). 赵方凯, 杨磊, 乔敏, 等. 土壤中抗生素的环境行为及分布特征研究进展. *土壤*, 2017, 49(3): 428–436.
- [17] Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet*, 2010, 375(9728): 1830–1843.
- [18] Casali N, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, et al. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia. *Genome Res*, 2012, 22(4): 735–745.
- [19] Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*, 2014, 2: 145.
- [20] Clark K. Antimicrobial resistance: one health, one problem. *Vet Rec*, 2014, 175(21): 522–523.
- [21] Kahn LH. Antimicrobial resistance: a One Health perspective. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2017, 111(6): 255–260.
- [22] Li XZ, Zhang L. Antibiotic resistance in bacteria: mechanisms and control strategies. *J Luzhou Med Coll*, 2011, 34(5): 445–455 (in Chinese). 李显志, 张丽. 细菌抗生素耐药性: 耐药机制与控制策略. *泸州医学院学报*, 2011, 34(5): 445–455.
- [23] Liu CX. Challenges and thinking of current antibiotic development. *Chin J Antibiot*, 2017, 42(1): 1–12 (in Chinese). 刘昌孝. 当代抗生素发展的挑战与思考. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(1): 1–12.
- [24] Notice on continuing to do a good job in the management of clinical application of antibiotics[EB/OL]. [2018-06-18]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zyygj/s7659/201805/c79c998bdf8f4744858051cdfd1e6818.shtml?appinstall=0> (in Chinese). 关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知 [EB/OL]. [2018-06-18]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zyygj/s7659/201805/c79c998bdf8f4744858051cdfd1e6818.shtml?appinstall=0>.
- [25] Guidelines for clinical application of antibacterial drugs (2015 Edition) [EB/OL]. [2018-06-18]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zyygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml> (in Chinese). 《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》[EB/OL]. [2018-06-18]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zyygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.
- [26] National action plan to curb drug resistance of animal origin (2017–2020) [EB/OL]. [2018-06-18]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201706/t20170623_5726086.htm (in Chinese). 《全国遏制动物源细菌耐药行动计划(2017–2020年)》[EB/OL]. [2018-06-18]. http://www.moa.gov.cn/govpublic/SYJ/201706/t20170623_5726086.htm.
- [27] Zhang M, Shao R. Study on American incentive policies for antibiotic research and development and the inspirations. *Chin J N Drugs*, 2016, 25(1): 13–18 (in Chinese). 张梦, 邵蓉. 美国抗生素研发激励政策及启示. *中国新药杂志*, 2016, 25(1): 13–18.
- [28] Li SK, Jiang N, Zhao WX, et al. An eco-friendly *in situ* activatable antibiotic *via* cucurbit[8]uril-mediated supramolecular crosslinking of branched polyethylenimine. *Chem Commun*, 2017, 53(43): 5870–5873.
- [29] Saúde A, Franco OL. Functionalization of nanostructures for antibiotic improvement: an interdisciplinary approach. *Therapeut Delivery*, 2016, 7(11): 761–771.
- [30] Ding LL. Rural residents' baseline knowledge, attitudes and practices of antibiotics—a case from a county in Shandong province[D]. Jinan: Shandong University, 2016 (in Chinese). 丁李路. 农村居民抗生素认知、态度和使用行为研究——以山东省某县为例[D]. 济南: 山东大学, 2016.

(本文责编 陈宏宇)